

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-261439

(P2003-261439A)

(43) 公開日 平成15年9月16日 (2003.9.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 9/19		A 6 1 K 9/19	4 C 0 7 6
A 6 1 J 3/06		A 6 1 J 3/06	F 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/495		A 6 1 K 31/495	
47/10		47/10	
47/42		47/42	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-62978 (P2002-62978)	(71) 出願人	000000033 旭化成株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成14年3月8日 (2002.3.8)	(72) 発明者	杉本 道彦 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭 化成株式会 社内
		F タ-ム (参考)	4C076 AA32 BB01 CC17 DD38 EE42 FF06 FF21 FF52 FF68 GG04 GG06 GG12 GG16 4C086 AA01 AA02 BC50 MA02 MA03 MA05 MA41 MA44 MA52 NA09 NA10 ZA81 ZA83 ZC41

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊製剤

(57) 【要約】

【課題】 高齢者の服用に適した、口腔内で容易に崩壊し、かつ不快な味を呈しない排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する製剤の提供。

【解決手段】 薬物に担体を加えて均一に混合後、薬物を溶解しない溶媒で混濁液とし、該混濁液を型に流し込んで、凍結乾燥により成型する。

【効果】 本発明により、製剤密度が小さい、口腔内易崩壊製剤が得られる。この製剤は特別に水を服用することなしに、口腔内で迅速に崩壊し、しかも崩壊したときの不快感となるザラツキが抑えられ、唾液とともに嚥下される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含有する口腔内崩壊製剤。

【請求項2】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が難溶性であり、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、凍結乾燥法により乾燥することにより得られる請求項1に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項3】 難溶性である薬物が、不快な味を有する薬物であることを特徴とする請求項2に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項4】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物がYM-905であることを特徴とする請求項1に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項5】 排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物がナフトピジルであることを特徴とする請求項1に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項6】 該口腔内崩壊製剤が試験液に水を用いた日局崩壊試験法での崩壊時間が30秒以内であることを特徴とする請求項5に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項7】 薬物であるナフトピジルの粒径が実質的に0.4~105 μ mであり、且つ製剤中の水分が10%以内であることを特徴とする請求項5または6に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項8】 該口腔内崩壊製剤が、ナフトピジルとゼラチンの他、担体を含んでもよいことを特徴とする請求項5に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項9】 該口腔内崩壊製剤が、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、乾燥することにより得られる請求項7または8に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項10】 該口腔内崩壊製剤の乾燥方法が、凍結乾燥であることを特徴とする請求項9に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項11】 薬物であるナフトピジルの含量が、口腔内崩壊製剤の30~95%であることを特徴とする請求項5に記載の口腔内崩壊製剤。

【請求項12】 口腔内崩壊製剤の製法であって、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が難溶性であり、有効成分とする薬物に、担体を添加せしめ、該薬物が溶解しない溶媒にて該薬物を懸濁せしめ、型に流し込んで成型した後、凍結乾燥法により乾燥することを特徴とする口腔内崩壊製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、服用に適した排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含有する口腔内崩壊製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物としてはアドレナリン α 1受容体遮断薬などが知られている。アドレナリン α 1受容体遮断薬は、本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症、または前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として広く使用されている。アドレナリン α 1受容体遮断薬を必要とする適応症は、慢性疾患のため、長期服用する場合が多く、患者の生活状況に応じた、飲みやすく取り扱いやすい剤型の製剤は必要性が極めて高い。

【0003】従来、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物として用いられる医薬品は、錠剤やカプセル剤の形態が広く用いられている。例えば、アドレナリン α 1受容体遮断薬である、ナフトピジル、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシンおよび塩酸プラゾシンは、それぞれを有効成分として含有する錠剤が治療に用いられている。また、塩酸タムスロシンやウラビジルを有効成分とするカプセル剤も市販されている。

【0004】これらの治療を必要とする患者の大多数は高齢者であり、錠剤あるいはカプセル剤が飲み込み難く、服用の際に喉等につかえる等の不快感を感じるなど、嚥下力の弱い患者が存在する。また、夜間の排尿の問題から就寝前の水分の摂取は控えなければならない患者も存在する。さらに日常生活において常に水を携帯することは困難であって、状況によっては水が入手困難となるケースもあり、従来の錠剤あるいはカプセル剤では、不便な場合もある。さらに、その他の剤型、例えば、散剤、顆粒剤では口腔内に残留し嚥下しずらく、口中に不快感が残るケースもある。また、シロップ剤では、高齢者用に好ましいとされる剤型とも考えられるが、携帯性が悪く、計量による服用は、困難性が高く、正しい量の服用が期待できない問題点もある。

【0005】口中に含んだ時、速やかに崩壊もしくは溶解する剤型の従来技術もいくつか知られている。例えば、特開平6-218028号公報には、湿潤した練合物を鋳型に充填し、圧縮して成型することを特徴とする湿製錠の成型方法、湿製錠の圧縮成型の前に、湿製錠の圧縮面もしくは、圧縮部表面に粉末を塗布して湿製錠の圧縮時の張り付きを防止した湿製錠の成型方法が記載されている。特開平8-19589号公報には、湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、湿潤粉体を張り付き防止フィルムを介して、錠剤の形に成型する錠剤製造法が記載されている。国際公開番号WO93/12769号公報には、医薬物質と乳糖及びマンニトールを寒天水溶液に懸濁させ、ポリプロピレン製のPTPシートの成型ポケット等に充填してゼリー状に固化させ、減圧乾燥した後、アルミ箔をシールしてPTP包装品とする口腔内崩壊性製剤が記載されている。

【0006】国際公開番号WO98/02185号公報や特開平10-182436号公報には、糖アルコール

のエリスリトールと結晶セルロース乃至崩壊剤との圧縮により成型する方法が記載されている。これらの方法の原理は、成型時に水に濡れやすい糖アルコールのような湿潤する担体を含有し、低い圧力で成型し錠剤としているため、適度の空隙率を有する多孔性の錠剤とすることを基本原理とし、また、撥水性に富む滑沢剤を従来法より低減もしくは、使用することを避け、錠剤への吸水力を向上させることにより速崩壊性の獲得を目指している。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明によって解決を目指す課題は、高齢者等の服用に適した、生活の質を確保する剤型であり、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物のための製剤技術である。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前述の問題点を解決するため、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を用いて、且つ難溶性である薬物について種々検討を行った結果、凍結乾燥により製する方法を用いることで、高含有率でも速崩壊性が得られ、且つ薬物の粒径を0.4～105 μ mとすると、ザラツキ感もなく、嚥下がスムーズであり、上述の方法ではなしえない口腔内での崩壊時間が10秒以内という製造方法を発明するに至った。すなわち、本発明は、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物を含有することを特徴とする口腔内崩壊製剤である。

【0009】本発明の口腔内崩壊製剤は、特別に水を服用することなしに、口腔内で迅速に崩壊し、唾液とともに嚥下される製剤であり、舌下において吸収される舌下剤とは区別され、該有効成分自体は口腔内において実質的には吸収されないことが必要とされる。例えば、舌の上等の口腔内において、特別に水を服用することなく、早期に崩壊するものであれば特に限定されないが、例えば、30秒以内に崩壊することが好ましく、さらに好ましくは、20秒以内、特に好ましくは10秒以内、最も好ましくは5秒以内に崩壊する例が挙げられる。これらの有効成分は、実質的に唾液中では溶解せず、その後唾液とともに飲みこまれる。

【0010】しかしながら、ヒトの唾液は、個人差があり、客観的な評価とする場合には、例えば、試験液に水を用いた日本薬局方崩壊試験で崩壊時間が30秒以内が好ましく、さらに20秒以内であることがさらに好ましく、10秒以内であることが特に好ましい例として挙げられる。本発明の口腔内崩壊製剤は、固形製剤であり、水分量は通常10%以下であることが適当であるが、より好ましくは8%以下、さらに好ましくは4%以下が例示される。

【0011】本発明の口腔内崩壊製剤の形状は特に限定しないが、円盤状などの放射状の形状であればよく、サイズは指でつかみ易く、かつ口に含み易ければよく、さら

に、飲み込まないために若干大きめであることが好ましい。例えば、長径(円盤状であれば直径)7～22mmで厚みが1～8mmが適当であり、より好ましくは長径8～20mmで、厚みが1.5～6mmであり、さらに好ましくは長径9～18mmで厚みが2～5mmで例示される。

【0012】排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物としてはアドレナリン α 1受容体遮断活性を有する薬物、コリン作動薬、ムスカリン受容体拮抗作用を有する薬物(YM-905)などが知られている。アドレナリン α 1受容体遮断活性を有する薬物とは、アドレナリン α 1受容体に支配される臓器機能を抑制するもので、さらに詳しくは、前立腺のアドレナリン α 1受容体に対して高い親和性を示す有効なアンタゴニストであり、尿道及び前立腺に分布する交感神経の緊張を緩和することにより、前立腺及び尿道平滑筋の収縮を抑制するものである。

【0013】具体的には、例えば、ナフトピジル、タムスロシン、テラゾシン、ブナゾシン、ウラピジル、モキシシリト、ドキサゾシン、アルフゾシン、ウピドシン、メタゾシン、フィデュクソシン、インドラゾシン、KMD-3213及びこれらの塩類等が挙げられる。本発明において特に好ましいのは、ナフトピジル、塩酸プラゾシン、ウラピジルである。さらにナフトピジルが特に好ましい例として挙げられる。

【0014】ナフトピジルは、化学名[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]-3-(1-ナフチロキシ)プロパン-2-オールであり、また、ナフトピジルの日本における特許は特許出願公告昭60-29712に「1-[3-(ナフト-イール-オキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-ピペラジン-誘導体の製法」として開示している。また、特公平6-2673号公報に、ナフトピジル及びその塩を用いた前立腺肥大における排尿困難治療の用途で開示している。

【0015】ナフトピジルはヒト前立腺の α 1受容体に対して高い親和性を示す有効なアンタゴニストであり、尿道及び前立腺に分布する交感神経の緊張を緩和することにより、前立腺及び尿道平滑筋の収縮を抑制する。またナフトピジルは多数の臨床的研究において、前立腺肥大に伴う排尿障害に対して改善作用を示すことが証明され、経口用錠剤すなわち、ナフトピジル錠として既に発売されている。ナフトピジル錠は前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人に、ナフトピジルとして1日1回25mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔において50～75mgに漸増し、1日1回服用することが臨床的試験結果から設定されている。塩酸プラゾシンは、化学名1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(2-フラニルカルボニル)ピペラジン ヒドロクロライドである。第2回 α プロロッカー研究会誌P.121, 1984, メディカル・

ジャーナル社に前立腺肥大における排尿障害治療の効果が記載されており、前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人1日1~1.5mg(1回0.5mg 1日2~3回)より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔において1.5~6mgまで漸増し、1日2~3回服用することが設定されている。

【0016】ウラピジルは、化学名6-[[3-[4-(α -メトキシフェニル)-1-ピペラゾニル]プロピル]アミノ]-1,3-ジメチルウラシルである。泌尿器外科P.267,6(3),1993,に前立腺肥大における排尿障害治療の効果が記載されており、前立腺肥大症に伴う排尿障害の成人1日30mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔において1日60~90mgまで漸増し、1日2回に服用することが設定されている。

【0017】前立腺肥大症に伴う排尿障害は、特に成人男子にみられ、その発生は40歳頃からみられ、加齢とともに増加して70歳代でピークに達し、65歳以上の高齢者においては約20%が治療の対象とされている。また、本発明において難溶性としては、150 μ mふるいを通す粉末を、1000mlの精製水中に入れ、20 \pm 5 $^{\circ}$ Cで、5分ごとに強く30秒間振り混ぜると、30分以内に1g未満しか溶解しないものが好ましい例として挙げられる。特に、難溶性の物質は懸濁して用いることができ、凍結乾燥し錠剤様のマトリックスを形成するには有用な性質である。

【0018】本発明のアドレナリン α 1受容体遮断活性を有し、且つ難溶性である薬物としては、さらに、不快な味を有する薬物である場合に、その不快な味をより感じない製剤となすことが出来る点で、さらに好ましい効果を与える。不快な味としては、代表的には、苦味が例示され、例えば、ナフトピジルが代表的な例として挙げることができる。ナフトピジルに関しては1錠中の含量は25mg~75mgが好適である。

【0019】前述の薬物の粒径は、口中でのザラツキ感や、違和感等を感じ難い効果を達成するためには、例えば、薬物の実質的に全てが105 μ m以下の粒径であること、より好ましくは89 μ m以下、さらに好ましくは74 μ mである。ザラツキ感や違和感の低減の効果からすれば、特に下限は問題とされないが、特に、薬物が不快な味を有する場合には、粒径が小さすぎると問題を生ずることが確認された。

【0020】したがって、通常は0.4 μ m以上、好ましくは0.8 μ m以上、さらに好ましくは1.2 μ m以上が例示される。実質的とは、粉碎物の粒径分布を測定したときにその殆どが含まれることを意味し、例えば粉碎機の条件を適切に選択して粉碎した後に得られた粉碎物などが含まれる。また、薬物の粒子の平均粒径としては、1~40 μ mの範囲内であることが好ましく、より好ましくは3~35 μ mである、さらに好ましくは4~

30 μ mである。

【0021】薬物を前述の粒径にするためには、例えば、篩により粒径を揃える方法、メンブランフィルターにより粒径を揃える方法、また適宜の方法により粉碎する方法等が例示される。粉碎する方法や、その際に使用される粉碎機は特に限定されないが、例えば、ピンミル粉碎機、ボールミル粉碎機、ハンマーミル粉碎機の使用が好適である。運転条件等は、適宜作成される粒径を測定して決定すればよい。本発明に関する口腔内速崩製剤は、有効成分である薬剤が製剤中に含まれる量は、薬剤の重量により適宜調整すればよいが口腔内崩壊製剤の1~95%が好ましい。特に、ナフトピジルに関しては有効成分を高含有率にせしめることができ、製剤の含有率が30~95%が好ましく、より好ましくは40~95%であり、更に好ましくは50~95%で口腔内速崩剤の特徴を保持し、さらにナフトピジルの製剤が服用し易い製剤を製することが可能である。この高含有量の口腔内崩壊製剤は、後述の通り、ナフトピジルを凍結乾燥方法により調整する場合に、より容易に調製することができる。

【0022】本発明の口腔内崩壊製剤の製造方法は、製剤が上述の要件に包含されていればよく特に限定されないが、薬物に担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、減圧乾燥、通風乾燥またはマイクロウエーブ照射して製造される方法が挙げられる。特に、薬物に担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、凍結乾燥して製造される方法で調製された本発明の口腔内崩壊製剤は、製剤密度が小さい方が、口腔内での易崩壊性が達成されやすいため、製剤密度は80~300mg/mlが適当であり、より好ましくは100~280mg/mlであり、さらに好ましくは120~250mg/mlである。

【0023】また本法により調製された本発明の口腔内崩壊製剤は、崩壊時間が非常に短い製剤が調製可能であり、その崩壊時間としては、例えば30秒以内、好ましくは10秒以内、非常に好ましくは5秒以内、または2秒以内が例示される。唾液のpHは個人差や、体調によって変動が多く、中性~弱アルカリ性(pH6~7)で変動することが言われている(医学大辞典、南山堂)が、本発明の口腔内崩壊製剤は、崩壊したとき、唾液のpHでは溶解しない性質の薬物が好適である。

【0024】本発明の口腔内崩壊製剤は、排尿障害及びそれに関連する疾患への薬効が期待される薬剤であれば特に限定されない。排尿障害は尿の排出が障害される排出障害と、尿の貯留が障害される蓄尿障害に分けられる。また排尿障害に関連する疾患としては、例えば、腎不全等の腎機能障害等があげられる。また薬剤がアドレナリン α 1受容体遮断活性薬であれば、本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症及び前立

腺肥大に伴う排尿障害等の治療、または予防剤としての用途も例示される。アドレナリン α 1受容体遮断活性薬がナフトピジルのときには、特に、前立腺肥大に伴う排尿障害等の治療、または予防剤が例示される。

【0025】本発明の口腔内崩壊製剤の製造法としては、薬物に適当な担体を加えて均一に混合し、溶媒で懸濁させた懸濁液を一定の型に流し込んで成型した後、乾燥して製造される方法が挙げられる。溶媒としては、容易に除去が可能であり、且つ薬学的に許容される物質であることが好ましく、例えば、水、エタノール、アセトン、イソプロピルアルコールが挙げられる。より好ましくは、水が好適である。本法における乾燥方法としては、好ましくは、真空凍結乾燥法が例示される。

【0026】他に乾燥方法として、減圧乾燥や通風乾燥、マイクロウエーブ照射することもできる。使用される担体としては、賦形剤、マトリックス成形助剤、若しくはその他の担体等が例示される。賦形剤としては、水に対する溶解性が高く且つ凍結乾燥後の成形状態が良好である糖類あるいは糖アルコールが適当な例として挙げられ、さらに具体的には、例えば、ブドウ糖、果糖、乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、トレハロース等が挙げられる。

【0027】マトリックスを保持するためのマトリックス成形助剤としては、例えば水溶性高分子が適当であり、ゼラチンや、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、キタンサンガム、アラビアゴム末、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、部分けん化ポリビニルアルコール、メチルセルロース、プルラン、部分 α 化デンプン等が挙げられる。本発明に用いるゼラチンは、牛、豚、魚由来等がありいずれも使用可能であるが、安全上の点からは魚由来のものが好ましい。

【0028】また酸性領域で加水分解処理されたAタイプ、アルカリ性領域で加水分解処理されたBタイプの何れであってよい。甘味剤としては、アスパルテム（登録商標）、サッカリン、グリチルリチン等があげられ、香料としては、レモン、オレンジ、パイン、ミント、メントール等があげられる。また、懸濁液の分散性の改善目的で、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などの非イオン系界面活性剤などの界面活性剤を添加することができる。

【0029】さらに、唾液のpHは個人差や、体調によって変動が多く、中性～弱アルカリ性（pH6～7）で変動することが言われている（医学大辞典、南山堂）が、本発明の口腔内崩壊製剤は、崩壊したとき唾液のpHでは溶解しない性質の薬物が好適であるため、場合によっては、グリシン、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素

カルシウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸、コハク酸、酒石酸およびクエン酸等の有機酸またはその塩類などのpH調整剤を使用することもできる。本製法には上記の担体1種もしくはそれ以上を使用することができる。

【0030】

【発明の実施の形態】以下に実施例をあげて本発明を詳しく説明するがこれらは本発明を限定するものではない。

【0031】

10 【実施例1】ナフトピジル原末を、目開き106 μ mの篩（JIS140メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITOH）でふるい分け、篩を通過したナフトピジル分級末を得た。本分級末に水を加え20%の懸濁液とし、孔径0.4 μ mのメンブランフィルター（アイソポアHT、ミリポア社製）を用いてろ過した。孔径0.4 μ mのメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用いて乾燥し、0.4～105 μ mナフトピジル分級末を得た。

20 【0032】10mlビーカーに入れた精製水5.76gにゼラチン0.14g（S-B175、ニッピ社製）とD-マンニトール0.1g（マンニットP、東和化成社製）を添加し、スターラーで攪拌しながら約50℃に加熱し溶解した。溶解後、25℃に冷却した。本溶液をスターラーで攪拌しながら、0.4～105 μ mナフトピジル分級末1gを徐々にスパーテルで添加した。スターラーで攪拌し均一に分散させながら、塩化ビニル樹脂を内膜にしたプリスターバックのポケット中に分散液350mgを手動分注機で添加した。分注後-70℃で凍結後、真空凍結乾燥機（トリオマスターA04、共和真空技術社製）を用いて乾燥を行い製剤を得た。

【0033】

【実施例2】ナフトピジル原末をピンミル粉碎機（63C、アルピネ社製）を用いて粉碎した。本品を、目開き75 μ mのふるい（JIS200メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITOH）でふるい分け、篩を通過したナフトピジル分級末を得た。本分級末に水を加え20%の懸濁液とし、孔径1.2 μ mのメンブランフィルター（アイソポアRT、ミリポア社製）を用いてろ過した。孔径1.2 μ mのメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用いて乾燥し、1.2～74 μ mナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

【0034】

【比較例1】ナフトピジル原末に水を加え20%の懸濁液とし、ピーズミル粉碎機（DYNO-MILL PLOT型、Willy A. Bachofen社製）を用いて60分間粉碎した。この懸濁液を、孔径0.4 μ mのメンブランフィルター（アイソポアHT、ミリポア社製）を用いてろ過した。このろ液を孔径0.1 μ mのメン

9

プランフィルター（アイソポアVC、ミリポア社製）を用いてろ過した。孔径0.1 μm のメンブランフィルターメンブランフィルター上の残留物を取り、真空乾燥機（VOC-400D、EYELA社製）を用い乾燥し、0.1~0.3 μm ナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

【0035】

【比較例2】ナフトピジル原末を、目開き150 μm のふるい（JIS100メッシュ）と目開き106 μm のふるい（JIS140メッシュ）を用い、振動式ふるい分器（MS-200、ITOH）でふるい分け、106~149 μm ナフトピジル分級末を得た。以下実施例1の方法で製剤を得た。

【0036】

【試験例】本発明の効果をより詳しく説明するために、実施例で得られた製剤について、下記のような錠剤特性を測定した。

日局崩壊試験による崩壊時間：日本薬局方第14改正に記載されている崩壊試験法に従い測定した。製剤6個を

10

取り、試験液を水とし製剤の崩壊時間を測定した。（補助板は使用しない）

口腔内崩壊時間：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態で製剤が崩壊するまでの時間（秒）

味の評価：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、製剤を服用後、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態での苦味を評価した。

苦い：2ポイント、やや苦い：1ポイント、苦味を感じない：0ポイント

ザラツキ感の評価：健康な成人男子10名をパネラーとして選び、口腔内でかまずに、舌で軽く触れた状態でのザラツキ感を評価した。

ざらつく：2ポイント、ややざらつく1ポイント、ざらつき無し：0ポイント

得られた結果を平均し表1に示す。

【0037】

【表1】

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
日局崩壊時間	5秒以内	5秒以内	5秒以内	5秒以内
口腔内崩壊時間	5秒以内	5秒以内	5秒以内	5秒以内
苦味	0.1	0	1.4	0
ザラツキ感	0.1	0	0	1.7

注）0~5秒間の幅では崩壊時間は、正確性を欠くので5秒以内と表記した。

【0038】

【発明の効果】以上説明したように、本発明は、口中で速に崩壊し、口中でのザラツキ感や、違和感及び苦味を

感じることなく、排尿障害及びそれに関連する疾患の治療活性を有する薬物が、唾液とともに速やかに飲みこまれることができる、優れた口腔内崩壊製剤である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A61P 13/02
43/00

識別記号

111

FI

A61P 13/02
43/00

テマコード（参考）

111

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-261439

(43)Date of publication of application : 16.09.2003

(51)Int.Cl.

A61K 9/19

A61J 3/06

A61K 31/495

A61K 47/10

A61K 47/42

A61P 13/02

A61P 43/00

(21)Application number : 2002-062978

(71)Applicant : ASAHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 08.03.2002

(72)Inventor : SUGIMOTO MICHIIKO

(54) PREPARATION DISINTEGRATING IN ORAL CAVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a preparation for the treatment of dysuria and relating diseases easily disintegrating in the oral cavity, free from disagreeable taste and suitable for administering to aged persons.

SOLUTION: This preparation is prepared by uniformly mixing a drug with a carrier, suspending the mixture in a solvent which does not dissolve the drug, casting the suspension in a mold and freeze-drying the product. A preparation having low density and easily disintegrating in the oral cavity can be prepared by this method. The preparation is quickly disintegrated in the oral cavity without using water, free from the uncomfortable rough feeling to the tongue by disintegration and is swallowable together with saliva.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.10.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

[Claim(s)]

[Claim 1] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity containing the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it.

[Claim 2] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 1 obtained by drying with a freeze drying method after the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it being poorly soluble, and making the drug made into an active principle add support, making this drug **** with the solvent which this drug does not dissolve, slushing into a mold and casting.

[Claim 3] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 2 characterized by the drug which is poorly soluble being a drug which has an unpleasant taste.

[Claim 4] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 1 characterized by the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it being YM-905.

[Claim 5] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 1 characterized by the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it being Naftopidil.

[Claim 6] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 5 characterized by the decay time in the JP disintegration test to which this collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity used water for test fluid being less than 30 seconds.

[Claim 7] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 5 or 6 characterized by for the particle size of the Naftopidil which is a drug being 0.4-105 micrometers substantially, and the moisture in pharmaceutical preparation being less than 10%.

[Claim 8] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 5 this whose

collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity is characterized also by including support besides Naftopidil and gelatin.

[Claim 9] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 7 or 8 obtained by drying after making the drug which this collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity makes an active principle add support, making this drug **** with the solvent which this drug does not dissolve, slushing into a mold and casting.

[Claim 10] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 9 whose desiccation approach of this collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity is characterized by being freeze drying.

[Claim 11] Collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity according to claim 5 whose content of the Naftopidil which is a drug is characterized by being 30 - 95% of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity.

[Claim 12] The process of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity characterized by drying with a freeze drying method after are the process of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity, and the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it is poorly soluble, and making the drug made into an active principle add support, making this drug **** with the solvent which this drug does not dissolve, slushing into a mold and casting.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity containing the drug which has the therapy activity of the disease relevant to the dysuria and it suitable for recipe.

[0002]

[Description of the Prior Art] The adrenaline alpha1 acceptor blocker etc. is known as a drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it. The adrenaline alpha1 acceptor blocker is widely used as a remedy of the dysuria accompanying essential hypertension, renal hypertension, the hypertension by the pheochromocytoma, or prostatic hypertrophy. The indication which needs an adrenaline alpha1 acceptor blocker is taken over a long period of time in many cases for chronic disease, and the pharmaceutical preparation of the pharmaceutical form which is easy to drink and is easy to deal with it according to a patient's life situation has very high need.

[0003] Conventionally, as for the drugs used as a drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it, the gestalt of a tablet or a capsule is used widely. For example, the tablet with which the Naftopidil and terazosin hydrochloride which are an adrenaline alpha1 acceptor blocker, bunazosin hydrochloride, and prazosin hydrochloride contain each as an active principle is used for the therapy. Moreover, the capsule which makes tamsulosin hydrochloride and urapidil an active principle is also marketed.

[0004] The large majority of the patient who needs these therapies is elderly people, it is hard to understand a tablet or a capsule, and in case it is recipe, the weak patient of the deglutition force

exists, such as sensing displeasure, like it can use for a throat etc. Moreover, the patient who has to refrain from intake of the moisture before sleeping also exists from the problem of urination at night. Always carrying water in everyday life furthermore may also have the case where it is difficult and it becomes difficult to receive water depending on a situation, and it may be inconvenient in a conventional tablet or a conventional capsule. Furthermore, in other pharmaceutical forms, for example, powder, and a granule, there is also a case where remain and carry out a deglutition into the oral cavity, and displeasure remains in ***** and inner mouth. Moreover, by syrups, it is considered the pharmaceutical form made desirable for elderly people, and portability is bad, the recipe by measuring has high difficulty, and there is also a trouble that recipe of the amount of rights is not expectable.

[0005] When contained in inner mouth, some conventional techniques of a pharmaceutical form which collapse or dissolve promptly are also known. For example, the molding approach of the molded tablet which applied powder to the compression side or compression zone front face of a molded tablet, and prevented the ball up at the time of compression of a molded tablet before the molding approach of the molded tablet characterized by filling up mold with the kneaded object which carried out humidity, compressing it, and casting it, and compression molding of a molded tablet is indicated by JP,6-218028,A. The hole for tablet molding is filled up with humid fine particles, and the tablet manufacturing method which sticks and casts humid fine particles in the form of a tablet through a prevention film is indicated by JP,8-19589,A. After making an agar water solution suspend the physic matter, a lactose, and a mannitol, filling up the molding pocket of the PTP sheet made from polypropylene etc., solidifying the international public presentation number WO 93/No. 12769 official report in the shape of jelly and carrying out reduced pressure drying to it, the collapsibility pharmaceutical preparation in the oral cavity which carries out the seal of the aluminum foil and is used as a PTP article is indicated.

[0006] The approach of casting by compression with the erythritol of sugar-alcohol, crystalline cellulose, or disintegrator is indicated by the international public presentation number WO 98/No. 02185 official report and JP,10-182436,A. It avoided reduction or using it for the lubricant which makes it radical Motohara ** to use it as the porous tablet which has moderate voidage since the principle of these approaches contains support like the sugar-alcohol which is easy to be damp in water which carries out humidity, casts it by the low pressure and is used as the tablet at the time of molding, and is rich in water repellence from the conventional method, and by raising the water absorbing power to a tablet aims at rapidly disintegrable acquisition.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem which aims at solution by this invention is a pharmaceutical form suitable for elderly people's etc. recipe which secures the quality of life, and is a pharmaceutical preparation technique for the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it.

[0008]

[Means for Solving the Problem] It is using the approach of carrying out the product made from a twist to freeze drying, as a result of examining many things about the drug which is poorly soluble,

using the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it, in order that this invention persons' may solve the above-mentioned trouble. When fast disintegratability was obtained also with high content and particle size of a drug was set to 0.4-105 micrometers, there is also no feeling of ZARATSUKI and the decay time within the oral cavity which a deglutition is smooth and cannot be made by the above-mentioned approach came to invent the manufacture approach of less than 10 seconds. That is, this invention is collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity characterized by containing the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it.

[0009] The collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention collapses quickly within the oral cavity, is pharmaceutical preparation by which a deglutition is carried out with saliva, and is distinguished from the hypoglottis agent absorbed in the hypoglottis, without taking water specially, and not to absorb this active principle itself substantially in the oral cavity is needed. For example, the example which collapses within 5 seconds most preferably less than 10 seconds especially preferably less than 20 seconds still more preferably [it is desirable to collapse within 30 seconds, for example, although it will not be limited especially if it collapses at an early stage, without taking water specially in the oral cavity good / of a tongue /, and] is given. Substantially, in saliva, it does not dissolve but these active principles are understood with saliva after that.

[0010] However, when human saliva has individual difference and it considers as objective evaluation, by the Japanese pharmacopoeia disintegration test which used water for test fluid, less than 30 seconds of decay time are desirable, and it is mentioned as an example with that still more desirable it is less than 20 seconds and especially more desirable still it being less than 10 seconds. Although the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention is solid preparations and it is suitable for a moisture content that it is usually 10% or less, it is illustrated 4% or less of still more preferably 8% or less more preferably.

[0011] Although especially the configuration of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention is not limited, since size does not understand, a large thing a little is [that to be easy to hold with a finger and what is necessary is just easy to contain in opening] still more desirable [be easy to be the configuration of which disc-like radial, and / size]. For example, in the major axis (if disc-like diameter) of 7-22mm, thickness is suitable for 1-8mm, and is 8-20mm in major axis more preferably, thickness is 1.5-6mm and thickness is illustrated by 2-5mm with the major axis of 9-18mm still more preferably.

[0012] The drug which has adrenaline alpha1 acceptor cutoff activity as a drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it, the cholinergic drug, the drug (YM-905) which has muscarinic receptor antagonism are known. The drug which has adrenaline alpha1 acceptor cutoff activity controls the organ function governed by adrenaline alpha1 acceptor, and is an effective antagonist which shows high compatibility to adrenaline alpha1 acceptor of a prostate gland in more detail, and contraction of a prostate gland and an urethra smooth muscle is controlled by easing tensions of the sympathetic nerve distributed over an urethra and a prostate gland.

[0013] Specifically, Naftopidil, tamuslosin, terazosin, bunazosin, urapidil, MOKISHISHIRITO,

doxazosin, ARUFUZOSHIN, UPIDOSHIN, metazocine, FIDEYUKUSOSHIN, in DORAZOSHIN, KMD-3213, these salts, etc. are mentioned. In this invention, especially desirable things are Naftopidil, prazosin hydrochloride, and urapidil. It is mentioned as an example with especially more desirable still Naftopidil.

[0014] Naftopidil is chemical name [4-(2-methoxyphenyl) piperazinyl]-3-(1-naphthoxy) propane-2-ol, and the patent in Japan of Naftopidil is indicated as "a process of a 1-[3-(naphthoyl-oxy)-2-hydroxy-propyl]-piperazine-derivative" to the patent application public notice Showa 60-29712. Moreover, it is indicating for the application of the dysuria therapy in the prostatic hypertrophy which used Naftopidil and its salt for JP,6-2673,B.

[0015] Naftopidil is an effective antagonist which shows high compatibility to α_1 acceptor of a Homo sapiens prostate gland, and controls contraction of a prostate gland and an urethra smooth muscle by easing tensions of the sympathetic nerve distributed over an urethra and a prostate gland. Moreover, in many clinical approaches, it is proved that an improvement operation is shown to the dysuria accompanying prostatic hypertrophy, and Naftopidil is already put on the market as the tablet for taking orally, i.e., a Naftopidil lock. To the adult of the dysuria accompanying prostatomegaly, a Naftopidil lock begins administration from 25mg once per day as Naftopidil, when effectiveness is inadequate, spacing of one - two weeks is set and it increases gradually to 50-75mg, and taking once per day is set up from the clinical test result. Prazosin hydrochloride is a chemical name 1-(4-amino -6, 7-dimethoxy-2-chinae-cortex ZORINIRU)-4-(2-furanyl carbonyl) piperazine. It is hydronalium chloride. 2nd α blocker study group magazine P. — the adult of the dysuria accompanying [the effectiveness of the dysuria therapy in prostatic hypertrophy be indicated by 121, 1984, and the medical treatment journal company, and] prostatomegaly — administration is begun day from 1-1.5mg (2 - 3 times per 0.5mg [per time] day) per, when effectiveness is inadequate, spacing of one - two weeks is set and it increases gradually to 1.5-6mg, and taking 2 to 3 times per day is set up.

[0016] Urapidil is chemical name 6-[[3-[4-(omicon-methoxyphenyl)-1-PIPERAZONIRU] propyl] amino]-1 and 3-dimethyl uracil. The effectiveness of the dysuria therapy in prostatic hypertrophy is indicated by the urinary-organs surgery P.267, 6(3), and 1993, and administration is begun from adult 1 day 30mg of the dysuria accompanying prostatomegaly, when effectiveness is inadequate, spacing of one - two weeks is set and it increases gradually to 60-90mg per day, and taking to a bis die is set up.

[0017] Especially the dysuria accompanying prostatomegaly is seen by the adult man, and the generating is seen from 40 years-old time, and increases with aging, and by 70 years-old cost, a peak is reached and let about 20% be the object of a therapy in 65 or older-year elderly people. Moreover, the powder which passes 150-micrometer screen as poor solubility in this invention is put in into 1000ml purified water, and what is 20**5 degrees C, and is dissolved only less than 1g within 30 minutes when shaking for 30 seconds strongly every 5 minutes is mentioned as a desirable example. It is a property useful for being able to suspend and use especially the poorly soluble matter, freeze-drying, and forming the tablet's matrix.

[0018] When it is the drug which has the adrenaline α_1 acceptor cutoff activity of this invention,

and has a still more unpleasant taste as a drug which is poorly soluble, it is the pharmaceutical preparation which does not sense the unpleasant taste more, and the point which can be made, and still more desirable effectiveness is given. As an unpleasant taste, typically, bitterness is illustrated, for example, Naftopidil can mention as a typical example. About Naftopidil, 25mg - 75mg is suitable for the content in 1 lock.

[0019] all are the particle size of 105 micrometers or less substantially [in order for the particle size of the above-mentioned drug to attain the effectiveness of being hard to sense a feeling of ZARATSUKI in inner mouth, sense of incongruity, etc. / a drug] — 89 micrometers or less are 74 micrometers still more preferably more preferably. Producing a problem was checked when having carried out from the effectiveness of reduction of a feeling of ZARATSUKI, or sense of incongruity, and it had a taste with an unpleasant drug especially, although especially the minimum was not made into the problem, and particle size was too small.

[0020] Therefore, as for usual, 1.2 micrometers or more 0.8 micrometers or more 0.4 micrometers or more are illustrated still more preferably preferably. The grinding object obtained after having meant that the most was contained, for example, choosing the conditions of a grinder appropriately and pulverizing them, when the particle size distribution of a grinding object is measured as it is substantial is contained. Moreover, it is 4-30 micrometers to the pan which is 3-35 micrometers more preferably preferably [it is desirable that it is within the limits of 1-40 micrometers, and] as mean particle diameter of the particle of a drug.

[0021] In order to make a drug into the above-mentioned particle size, the approach of arranging particle size by the screen, the method of arranging particle size with a membrane filter, the approach of pulverizing by the proper approach, etc. are illustrated. Although neither the approach of pulverizing nor especially the grinder used in that case is limited, use of a pin mill grinder, a ball mill grinder, and a hammer mill grinder is suitable, for example. A service condition etc. measures the particle size created suitably, and should just determine it. Although what is necessary is for the weight of drugs just to adjust suitably the amount by which the drugs whose **** pharmaceutical preparation in the oral cavity about this invention is an active principle are contained in pharmaceutical preparation, 1 - 95% of its collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity is desirable. It is possible to ** pharmaceutical preparation which can cheat out of an active principle to high content about Naftopidil, 30 - 95% has the desirable content of pharmaceutical preparation, is 40 - 95% more preferably, and holds the description of the **** agent in the oral cavity at 50 - 95% still more preferably, and the pharmaceutical preparation of Naftopidil tends [especially / further] to take. This collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of a high content can be more easily prepared, when adjusting Naftopidil by the freeze-drying approach as below-mentioned.

[0022] Although not limited that what is necessary is to just be included [especially] by the business with pharmaceutical preparation above-mentioned [the manufacture approach of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention], support is added to a drug and it mixes to homogeneity, and after slushing into a regime the suspension made to suspend with a solvent and casting it, reduced pressure drying, draught drying, or the approach manufactured by

carrying out a microwave exposure is mentioned. After slushing into a regime the suspension which added support to the drug, mixed to homogeneity, and was made to suspend with a solvent especially and casting it, the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention prepared by the approach manufactured by freeze-drying. Since the degradability within the oral cavity is easy to be attained, the one where a pharmaceutical preparation consistency is smaller is suitable for a pharmaceutical preparation consistency in 80-300mg/ml, and is 100-280mg/ml more preferably, and it is 120-250mg/ml still more preferably.

[0023] moreover, pharmaceutical preparation with decay time very short [the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention prepared by this method] — preparation — possible — as the decay time — for example — less than 5 seconds or less than 2 seconds are illustrated very preferably less than 10 seconds preferably less than 30 seconds. as for pH of saliva, there being much fluctuation and changing with neutrality - alkalescence (pH 6-7) is said by individual difference and condition — **** (a medicine great dictionary, Nanzando) — when it collapses, the drug of a property which does not dissolve by pH of saliva is suitable for the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention.

[0024] The collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention will not be limited especially if it is the drugs with which the drug effect to the disease relevant to dysuria and it is expected. Dysuria is divided into the discharge failure to which the failure of the urinary discharge is carried out, and the urine collection failure to which the failure of the urinary reservoir is carried out. Moreover, as a disease relevant to dysuria, renal dysfunction, such as renal failure, etc. is raised, for example. Moreover, if drugs are adrenaline alpha1 acceptor cutoff activator, the therapy of the dysuria accompanying the hypertension and the prostatic hypertrophy by essential hypertension, renal hypertension, and the pheochromocytoma etc. or the application as preventive will also be illustrated. Especially when the adrenaline alpha1 acceptor cutoff activator is Naftopidil, the therapy of the dysuria accompanying prostatic hypertrophy etc. or preventive is illustrated.

[0025] The suitable support for a drug is added as a manufacturing method of the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention, and it mixes to homogeneity, and after slushing into a regime the suspension made to suspend with a solvent and casting it, the approach manufactured by drying is mentioned. It is desirable that it is the matter permitted pharmacologically removable easily as a solvent, for example, water, ethanol, an acetone, and isopropyl alcohol are mentioned. Water is suitable more preferably. As the desiccation approach in this method, the freeze-drying method is illustrated preferably.

[0026] others — as the desiccation approach — reduced pressure drying and draught drying — a microwave exposure can also be carried out. As support used, an excipient, a matrix shaping assistant, or other support are illustrated. A saccharide or sugar-alcohol with the solubility high as an excipient and over water and the good shaping condition after freeze drying is mentioned as a suitable example, and grape sugar, fruit sugar, a lactose, white soft sugar, a mannitol, a sorbitol, xylitol, erythritol, trehalose, etc. are still more specifically mentioned.

[0027] As a matrix shaping assistant for holding a matrix, a water soluble polymer is suitable and

gelatin, an agar and an alginic acid, sodium alginate, KITANSANGAMU, gummi arabicum pulveratum, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, partial saponification polyvinyl alcohol, methyl cellulose, a pullulan, partial pregelatinized starch, etc. are mentioned, for example. Although the gelatin used for this invention has a cow, a pig, the fish origin, etc. and its all are usable, the thing of the fish origin at the point on insurance is desirable.

[0028] Moreover, you may be any of A type by which hydrolysis processing was carried out in the acid field, and B type by which hydrolysis processing was carried out in the alkaline field. As a sweetening agent, Aspartame (trademark), saccharin, glycyrrhizin, etc. are raised and lemon, Orange, a pineapple, a mint, menthol, etc. are raised as perfume. Moreover, surface active agents, such as non-ion system surface active agents, such as anion system surface active agents, such as sodium alkylsulfate, sucrose fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene fatty acid ester, and a polyoxyethylene-castor-oil derivative, can be added for the purpose of [of the dispersibility of suspension] an improvement.

[0029] furthermore, as for pH of saliva, there being much fluctuation and changing with neutrality - alkalescence (pH 6-7) is said by individual difference and condition (a medicine great dictionary →) Since the drug of a property which does not dissolve by pH of saliva is suitable for the collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity of this invention when Nanzando collapses, depending on the case pH regulators, such as organic acids, such as a glycine, a sodium hydrogencarbonate, calcium hydrogenphosphate, dibasic sodium phosphate, an acetic acid, a succinic acid, a tartaric acid, and a citric acid, or salts of those, can also be used. One sort of above-mentioned support or more than it can be used for this process.

[0030]

[Embodiment of the Invention] Although an example is raised to below and this invention is explained to it in detail, these do not limit this invention.

[0031]

[Example 1] The oscillating-type screen part machine (MS-200, ITOH) sifted out the end of Naftopidil Hara using the screen (140 meshes of JIS) of 106 micrometers of openings, and the end of Naftopidil classification the screen was passed was obtained. the end of this classification — water — adding — 20% of suspension — carrying out — the membrane filter (eye SOPOA HT, Millipore Corp. make) of 0.4 micrometers of apertures — use unenthusiastically. The residue on the membrane filter of 0.4 micrometers of apertures was taken, it dried using the vacuum dryer (VOC-400D, product made from EYELA), and the end of 0.4-105-micrometer Naftopidil classification was obtained.

[0032] Gelatin 0.14g (S-B175, product made from NIPPI) and 0.1g (Towa formation Mannite P, shrine make) of D-mannitol were added to 5.76g of purified water put into 10ml beaker, and it heated and dissolved in about 50 degrees C, stirring with a stirrer. It cooled at 25 degrees C after the dissolution. 1g was gradually added with the spatula after 0.4-105-micrometer Naftopidil classification, stirring this solution with a stirrer. 350mg of dispersion liquid was added with the manual distributive-pouring machine in the pocket of the blister pack which used vinylchloride

resin as intima, stirring with a stirrer and distributing homogeneity. It dried after freezing and using a vacuum freeze dryer (the trio master A04, the Kyowa vacuum-technology company make) at -70 degrees C after distributive pouring, and pharmaceutical preparation was obtained.

[0033]

[Example 2] The end of Naftopidil Hara was ground using the pin mill grinder (63C, product made from ARUPINE). The oscillating-type screen part machine (MS-200, ITOH) sifted out this article using the screen (200 meshes of JIS) of 75 micrometers of openings, and the end of Naftopidil classification the screen was passed was obtained. the end of this classification — water — adding — 20% of suspension — carrying out — the membrane filter (eye SOPOA RT, Millipore Corp. make) of 1.2 micrometers of apertures — use unenthusiastically. The residue on the membrane filter of 1.2 micrometers of apertures was taken, it dried using the vacuum dryer (VOC-400D, product made from EYELA), and the end of 1.2-74-micrometer Naftopidil classification was obtained. Pharmaceutical preparation was obtained by the approach of an example 1 below.

[0034]

[The example 1 of a comparison] Water was added in the end of Naftopidil Hara, and it considered as 20% of suspension, and ground for 60 minutes using the bead mill grinder (a DYNO-MILL PILOT mold, product made from Willy A. Bachofen). this suspension — the membrane filter (eye SOPOA HT, Millipore Corp. make) of 0.4 micrometers of apertures — use unenthusiastically. Use the membrane filter (eye SOPOA VC, Millipore Corp. make) of 0.1 micrometers of apertures for this filtrate unenthusiastically. The residue on the membrane filter membrane filter of 0.1 micrometers of apertures was taken, it dried using the vacuum dryer (VOC-400D, product made from EYELA), and the end of 0.1-0.3-micrometer Naftopidil classification was obtained. Pharmaceutical preparation was obtained by the approach of an example 1 below.

[0035]

[The example 2 of a comparison] The oscillating-type screen part machine (MS-200, ITOH) sifted out the end of Naftopidil Hara using the screen (100 meshes of JIS) of 150 micrometers of openings, and the screen (140 meshes of JIS) of 106 micrometers of openings, and the end of 106-149-micrometer Naftopidil classification was obtained. Pharmaceutical preparation was obtained by the approach of an example 1 below.

[0036]

[Test Example(s)] In order to explain the effectiveness of this invention in more detail, the following tablet properties were measured about the pharmaceutical preparation obtained in the example.

Decay time by the JP disintegration test: It measured according to the disintegration test indicated by the 14th amendment of a Japanese pharmacopoeia. Six pharmaceutical preparation was taken, test fluid was used as water, and the decay time of pharmaceutical preparation was measured. (An accessory plate is not used)

Decay time in the oral cavity: Time amount after the tongue has described lightly, until pharmaceutical preparation collapses without choosing ten healthy adult men as a panelist, and biting within the oral cavity (second)

Evaluation of the taste: Ten healthy adult men were chosen as a panelist, and the tongue estimated the bitterness in the condition of having touched lightly, without biting within [after taking pharmaceutical preparation] the oral cavity.

bitter : — evaluation [of the feeling of :zero point ZARATSUKI which does not sense bitterness two points and a little bitter :1 point]: — ten healthy adult men were chosen as a panelist, and the tongue estimated the feeling of ZARATSUKI in the condition of having touched lightly, without biting within the oral cavity.

rough : — a little rough result obtained rough-deposit-less : 0 point is averaged 1 point 2 point, and it is shown in Table 1.

[0037]

[Table 1]

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2
日局崩壊時間	5 秒以内	5 秒以内	5 秒以内	5 秒以内
口腔内崩壊時間	5 秒以内	5 秒以内	5 秒以内	5 秒以内
苦味	0. 1	0	1. 4	0
ザラツキ感	0. 1	0	0	1. 7

注) 0～5 秒間の幅では崩壊時間は、正確性を欠くので 5 秒以内と表記した。

[0038]

[Effect of the Invention] As explained above, the drug which has dysuria and the therapy activity of the disease relevant to it is the outstanding collapse pharmaceutical preparation in the oral cavity which can be promptly swallowed with saliva, without this invention's collapsing to ** by inner mouth, and sensing a feeling of ZARATSUKI, sense of incongruity, and bitterness in inner mouth.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.